

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik,
Abteilung für Innere Medizin mit Schwerpunkt
Infektionskrankheiten im Universitätsklinikum Charlottenburg
Leiterin: Prof. Dr. med. M. Alexander

**Waler-Rose-Test mit Human-Immunglobulin G
bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis und
Infektiöser Mononukleose,
deren Seren alle einen positiven Waler-Rose-Titer aufweisen**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von:
Michael Krause
Gehlenberg

1983



Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik,
Abteilung für Innere Medizin mit Schwerpunkt
Infektionskrankheiten im Universitätsklinikum Charlottenburg
Leiterin: Prof. Dr. med. M. Alexander

**Waler-Rose-Test mit Human-Immunglobulin G
bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis und
Infektiöser Mononukleose,
deren Seren alle einen positiven Waler-Rose-Titer aufweisen**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von:
Michael Krause
Gehlenberg

Referent: Prof. Dr.med. M. Alexander

Korreferent: Prof. Dr. T. Diamantstein

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fachbereiche der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 27.1.1983

Gliederung

	<u>Seite</u>
1. Einleitung und Problemstellung	1
2. Ziel der Arbeit	3
3. Material und Methodik	4
3.1 Patientengut - Allgemeine Vorbemerkungen	4
3.2 Daten der klinischen Untersuchung und der Anamnese	5
3.2.1 Patienten mit Rheumatoider Arthritis	5
3.2.2 Patienten mit Infektiöser Mononukleose	7
3.3 Tests	9
3.3.1 Paul-Bunnell-Test	9
3.3.2 Waaler-Rose-Test	9
3.3.3 Durchführung des Waaler-Rose-Tests	11
3.3.4 Waaler-Rose-Test nach Hinzugabe von hitzeaggregiertem Human-Immunglobulin G zum Testserum	12
3.3.5 Antikörperstruktur des Rheumafaktors im Waaler-Rose-Test	12
3.3.6 Struktur des Paul-Bunnell-Antikörpers	13
4. Ergebnisse	14
4.1 Altersverteilung der Patienten mit Rheumatoider Arthritis und Infektiöser Mononukleose	14
4.2 Geschlechtsverteilung der Patienten mit Rheumatoider Arthritis und Infektiöser Mononukleose	17
4.3 Titerverteilung beim Paul-Bunnell-Test	19
4.4 Titerverteilung beim Waaler-Rose-Test	22
4.5 Titerverteilung beim Waaler-Rose-Test nach Hinzugabe von hitzeaggregiertem Human-Immunglobulin G	25
4.6 Einflußgrößen auf das Titerverhalten im Waaler-Rose-Test mit hitzeaggregiertem Human-Immunglobulin G	32

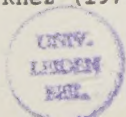
4.6.1	Einfluß des Geschlechts auf das Titer- verhalten im Waaler-Rose-Test mit hitze- aggregiertem Human-Immunglobulin G	32
4.6.1.1	Patienten mit Rheumatoider Arthritis	32
4.6.1.2	Patienten mit Infektiöser Mononukleose	34
4.6.2	Einfluß des Alters auf das Titerverhalten im Waaler-Rose-Test mit hitzeaggregiertem Human-Immunglobulin G	36
4.6.2.1	Patienten mit Rheumatoider Arthritis	36
4.6.2.2	Patienten mit Infektiöser Mononukleose	38
4.6.3	Einfluß von Medikamenten auf das Titer- verhalten im Waaler-Rose-Test mit hitze- aggregiertem Human-Immunglobulin G	39
4.6.3.1	Patienten mit Infektiöser Mononukleose	39
4.6.3.2	Patienten mit Rheumatoider Arthritis	41
4.6.4	Einfluß der Krankheitsdauer auf das Titerverhalten im Waaler-Rose-Test mit hitzeaggregiertem Human-Immunglobulin G	42
4.6.4.1	Patienten mit Infektiöser Mononukleose	42
4.6.4.2	Patienten mit Rheumatoider Arthritis	42
4.6.5	Einfluß einer Begleithepatitis auf das Titerverhalten im Waaler-Rose-Test mit hitze- aggregiertem Human-Immunglobulin G	44
4.6.5.1	Patienten mit Infektiöser Mononukleose	44
5.	Diskussion	45
6.	Zusammenfassung	52
7.	Anhang	54
8.	Literatur	59
9.	Lebenslauf	69

1. Einleitung und Problemstellung

Ein wichtiger laborchemischer Parameter für die Diagnosestellung einer Rheumatoiden Arthritis ist der Nachweis von Rheumafaktoren im Serum dieser Patienten. Dies gelingt unter anderem mit dem Waaler-Rose-Test.

Unter Rheumafaktoren versteht man eine Vielzahl von Antikörpern, die mit Gammaglobulin verschiedener Herkunft reagieren können. Den Hauptteil hiervon bilden Immunglobuline des IgM-Typs, die gegen Gammaglobuline mit veränderter Molekülstruktur gerichtet sind (Dissenayke 1977). Daneben bestehen aber auch Rheumafaktoren anderer Klassen (z.B. IgG und IgA). Allen Rheumafaktoren ist gemeinsam, daß sie sich mit körpereigenen Immunglobulinen der Klasse IgG, die gegenüber ihrer nativen Form verändert sind, verbinden (Henney 1965, Singer 1961). Bei den Rheumafaktoren handelt es sich also um Autoantikörper. Besonders ausgeprägt ist die Reaktion dieser Antikörper mit hitzeaggregiertem Gammaglobulin (Aho 1964, Edelmann 1958).

Der Nachweis von Rheumafaktoren mit Hilfe des Waaler-Rose-Tests gelingt bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis in 60 - 80 % der Fälle. Positive Waaler-Rose-Reaktionen finden sich aber auch bei anderen Erkrankungen. Hier sind vor allem "Kollagenosen" (z.B. Lupus erythematoses, Sklerodemie), Lebererkrankungen, Sarkoidose, Lues und Tuberkulose zu erwähnen. In einem ähnlich hohen Prozentsatz wie bei der Rheumatoiden Arthritis findet sich bei der Infektiösen Mononukleose eine positive Waaler-Rose-Reaktion (Habild 1979, Capra 1969). Über einen in der Kälte wirksamen Rheumafaktor bei Infektiöser Mononukleose berichteten Huber (1972) und Goldberg (1976). Von einem Rheumafaktor bei dieser Erkrankung spricht auch Knez (1977).



Der Frage, ob diese positive Waaler-Rose-Reaktion bei Infektiöser Mononukleose durch einen gleichartigen Antikörper wie bei der Rheumatoiden Arthritis verursacht wird, soll in dieser Arbeit nachgegangen werden. Aus diesem Grunde haben wir nur Seren von Patienten mit Rheumatoider Arthritis und Infektiöser Mononukleose verwandt, die im Waaler-Rose-Test einen positiven Titer ergaben. Diese Seren haben wir dann nach Hinzugabe von hitzeaggregiertem Human-Immunglobulin erneut untersucht, denn dadurch wird der Rheumafaktor in dem Serum bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis gebunden, was zu einer Titerreduktion im Waaler-Rose-Test führt (Otaka 1976, Aho 1964). Bei Patienten mit Infektiöser Mononukleose und positivem Waaler-Rose-Test ist eine Titerreduktion mit aggregiertem Immunglobulin bisher nicht möglich gewesen (Goldberg 1967).

Das Ausmaß der Veränderungen in diesem so gestalteten Test sollte dann zwischen den beiden Patientengruppen verglichen werden.

2. Ziel dieser Arbeit

Das Ziel dieser Arbeit bestand darin, herauszufinden, wie sich positive Waaler-Rose-Seren von Patienten mit Rheumatoider Arthritis und Infektiöser Mononukleose in einem Waaler-Rose-Test nach Hinzugabe von hitze-aggregiertem Human-Immunglobulin der Klasse IgG gegenüber dem Waaler-Rose-Test verhalten. Danach sollte eine Aussage zu treffen sein, ob der positive Waaler-Rose-Test bei Infektiöser Mononukleose durch denselben Antikörper wie bei der Rheumatoiden Arthritis verursacht wird.

Zu diesem Zweck wurden Seren von 20 Patienten mit Rheumatoider Arthritis bei positiver Waaler-Rose-Serologie den Seren von 20 Patienten mit Infektiöser Mononukleose bei ebenfalls positiver Waaler-Rose-Serologie gegenübergestellt. Die Ergebnisse sollten mit denen in der Literatur verglichen werden.

3. Material und Methodik

3.1 Patientengut -

Allgemeine Vorbemerkungen

Die für die Untersuchungen notwendigen Seren stammten, soweit es die Infektiöse Mononukleose betraf, alle aus einem der drei Berliner Medizinaluntersuchungsämter oder aus dem Robert-Koch-Institut. Dort wurden Seren mit positivem Paul-Bunnell-Titer gesammelt und eingefroren. Der Waaler-Rose-Test wurde dann im Labor der Medizinischen Klinik und Poliklinik, Abteilung für Innere Medizin mit Schwerpunkt Infektionskrankheiten (Prof.Dr.med. M. Alexander) im Klinikum Charlottenburg durchgeführt. Nur Seren mit positiven Waaler-Rose-Titern wurden für die weitere Untersuchung verwandt. Die Krankengeschichte wurde retrospektiv anhand der Krankenakte, welche in der jeweils betreffenden Klinik ausgewertet wurde, verfolgt.

Die Seren von Patienten mit Rheumatoider Arthritis kamen aus der ambulanten Rheumaabteilung im Klinikum Charlottenburg und dem Immanuelkrankenhaus, welches sich hauptsächlich mit Patienten aus dem rheumatischen Formenkreis beschäftigt. Auch hier erfolgte die Auswertung der Krankengeschichte retrospektiv aus der Krankenakte.

Für die Untersuchungen wurden nur Seren von Patienten verwandt, bei denen auch klinisch eine Infektiöse Mononukleose bzw. eine Rheumatoide Arthritis vorlag.

3.2 Daten der klinischen Untersuchung und der Anamnese

3.2.1 Patienten mit Rheumatoider Arthritis

Bei den Patienten mit Rheumatoider Arthritis handelte es sich ausschließlich um Patienten mit einer "sicheren" oder "klassischen" Rheumatoiden Arthritis, wobei als Grundlage für diese Aussagen die Richtlinien der "American Rheumatism Association" verwandt wurden (Ropes 1958).

Danach sind Kriterien für die Diagnose in aufsteigender Wahrscheinlichkeit:

- a) Morgensteifigkeit
- b) Bewegungsschmerz oder Druckdolenz mindestens in einem Gelenk (durch den Arzt beobachtet)
- c) Schwellung (Weichteilverdickung, jedoch nicht knöcherne Auftreibung allein) mindestens in einem Gelenk (durch einen Arzt beobachtet)
- d) Schwellung (durch einen Arzt beobachtet) in mindestens einem weiteren Gelenk (allfälliges freies Intervall bezüglich Gelenkbeschwerden zwischen der Beteiligung der beiden Gelenke darf die Dauer von drei Monaten nicht überschreiten)
- e) Symmetrische Schwellung von Gelenken (durch einen Arzt beobachtet)
- f) Subcutane Knoten (durch einen Arzt beobachtet) über knöchernen Vorsprüngen, auf der Streckseite oder juxta-artikulär
- g) für die Rheumatoide Arthritis typische Röntgenveränderungen
- h) positive Agglutinationstests, d.h. Nachweis von Rheumafaktoren

- i) pathologisches Mucinpräzipitat der Synovialflüssigkeit (mit Flocken und wolkigen Trübungen)
- j) charakteristische histologische Veränderungen der Tunica synovialis
- k) charakteristische histologische Veränderungen in Rheumaknoten.

Sind 3 bis 4 Punkte erfüllt, dann handelt es sich um eine "wahrscheinliche" Rheumatoide Arthritis, bei 5 bis 6 Punkten um eine "sichere" und bei 7 bis 11 Punkten um eine "klassische" Rheumatoide Arthritis.

Die Rheumatoide Arthritis ist eine relativ häufige Erkrankung, die ungefähr 0,5 - 3 % der Bevölkerung befallt. Deutlich bevorzugt ist dabei das weibliche Geschlecht, wobei die häufigsten Angaben in der Literatur zwischen einem Verhältnis Männer zu Frauen von 1 : 3 bis 1 : 4 schwanken. Der Gipfel der Erkrankungshäufigkeit liegt zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr. Ein familiär gehäuftes Vorkommen ist bekannt.

Im überwiegenden Teil der Fälle beginnt die Erkrankung schleichend, jedoch kann sie auch subfebril oder akut mit Fieber und plötzlichen Gelenksbeschwerden beginnen.

Prodromi wie körperliche Abgeschlagenheit können der eigentlichen Erkrankung vorausgehen.

Pathophysiologisch handelt es sich bei der Rheumatoiden Arthritis um einen chronischen Entzündungsprozeß der Synovia, also der Gelenksinnenauskleidung, wobei der ursprüngliche Auslöser bis heute unbekannt ist. Die Erkrankung ist nicht ansteckend und befallt bevorzugt die kleinen Gelenke. Häufig sind ein schubweises Auftreten

und Remissionen, jedoch kann die Krankheit auch stetig voranschreiten. Endstadium ist meist die Versteifung der Gelenke mit charakteristischen Fehlstellungen, besonders der Hand- und Fußgelenke. Bei dem chronischen Entzündungsprozeß spielen Immunvorgänge, an denen Autoantikörper und sensibilisierte Lymphozyten beteiligt sind, eine wichtige Rolle.

3.2.2 Patienten mit Infektiöser Mononukleose

Bei dieser Gruppe handelte es sich um Patienten, die neben einem positiven Paul-Bunnell-Test auch in dem Waaler-Rose-Test eine positive Reaktion zeigten.

Bei der Infektiösen Mononukleose handelt es sich um eine febrile Systemerkrankung des Retikuloendothelialen Systems. Als Erreger steht das Epstein-Barr-Virus fest, welches zur Gruppe der Herpesviren gehört. Von der Krankheit befallen werden vor allem Jugendliche im Alter zwischen 15 und 25 Jahren. Die Angaben über die Inkubationszeit schwanken in der Literatur zwischen 7 Tagen und 6 Wochen. Als Ansteckungsmodus nimmt man den direkten Kontakt und die Übertragung durch Speichel an. Die Bevorzugung eines Geschlechts besteht nicht.

Der Kontagionsindex der Erkrankung ist gering, doch gibt es neben der häufigeren sporadischen auch eine epidemische Form der Ausbreitung. Die Ausprägung des Krankheitsbildes variiert zwischen verschiedenen Schweregraden. Katarrhalische Erscheinungen sind fast immer ausgeprägt zu Beginn der Erkrankung. Das Fieber verläuft intermittierend oder als Kontinua bei einer Dauer von ca. 1 - 3 Wochen. Meist übersteigt es 38°C nicht. Bei fast allen Patienten kommt es zu einer lokalisierten

oder generalisierten Lymphknotenschwellung, während eine Milzschwellung nur ca. bei etwa 50 % der Erkrankten nachgewiesen werden kann. Bei der obligaten Tonsillitis findet man z.T. Ulcerationen oder weißliche Beläge, jedoch stehen meistens Rötung und Schwellung alleine im Vordergrund. Charakteristisch ist weiterhin ein petechiales Enanthem am harten Gaumen. Zum Krankheitsbild der Infektiösen Mononukleose gehört auch fast immer eine Beteiligung der Leber in Form einer Hepatitis, die meist anikterisch verläuft.

Für die Diagnose einer Infektiösen Mononukleose hat das Blutbild eine herausragende Bedeutung. Bei einer unterschiedlich ausgeprägten Leukozytose finden sich 40 - 90 % mononukleäre Zellen. Bei diesen Zellen handelt es sich um atypische Lymphozyten.

Die laborchemische Diagnose gelingt mit Hilfe des Paul-Bunnell-Testes, mit dem heterophile Antikörper gegen Schaferythrozyten nachgewiesen werden können. Diese Reaktion wurde von Paul und Bunnell 1932 zum ersten Mal beschrieben.

Die Infektiöse Mononukleose heilt fast immer nach mehreren Wochen folgenlos aus.

Neben dem Nachweis von Paul-Bunnell-Antikörpern findet man bei der Infektiösen Mononukleose häufig einen positiven Waaler-Rose-Test (Habild 1979, Capra 1969), damit also Rheumafaktoren bei dieser Erkrankung.

3.3 Tests

3.3.1 Paul-Bunnell-Test

Der Paul-Bunnell-Test dient dem Nachweis von heterophilen Antikörpern der Klasse IgM gegen Schafer erythrozyten im Serum von Patienten mit Infektiöser Mononukleose.

Positiv ist diese Reaktion bei einem Agglutinationstiter von 1:64, wobei jedoch erst eine Titerreduktion nach einer Papainbehandlung der Schaferythrozyten beweisend für diese Erkrankung ist. Das liegt darin begründet, daß das Mononukleose-Antigen auf den Schaferythrozyten durch Papain selektiv zerstört wird. Mit dieser Methode können falsch positive Ergebnisse ausgeschlossen werden.

3.3.2 Waaler-Rose-Test

Der Waaler-Rose-Test dient normalerweise dem Nachweis von Rheumafaktoren, wobei es sich auch hier um Antikörper der IgM-Klasse handelt, im Serum von Patienten mit Rheumatoider Arthritis.

Prinzip: Man weist mit diesem Test im Patientenserum Antikörper gegen Kaninchenantikörper, somit Autoantikörper, nach. Diese Kaninchenantikörper sind fixiert an Schaferythrozyten, die zuvor gegen diese sensibilisiert worden sind. Es kommt zu einer Agglutinationsreaktion, wenn im menschlichen Serum Antikörper gegen Kaninchenimmunglobuline vorhanden sind. Diese Antikörper bezeichnet man dann als Rheumafaktoren.

Der Waaler-Rose-Test ist positiv ab einem Titer von 1:32.

Bei unseren Versuchen haben wir einen Waaler-Rose-Test verwandt, welcher von der Firma Behringwerke entwickelt worden ist: Cellognost - RF - Test.

Auch bei diesem Haemagglutinationstest werden als Träger Schafererythrozyten mit tierischem Immunglobulin (Ambozeptor) beladen. Im Gegensatz zum ursprünglichen Waaler-Rose-Test kann diese Methode als Objektträger-Test durchgeführt werden.

Zusammensetzung der Reagentien:

a) Rheumafaktoren-Haemagglutinations-Reagenz: besteht aus einer Suspension von stabilisierten Schafererythrozyten in Phosphat-gepufferter Kochsalz-Lösung, die mit einer Gamma-Globulin-Fraktion aus Anti-Schafererythrozyten-Serum von Kaninchen (Ambozeptor) sensibilisiert sind. Das Reagenz besitzt eine Nachweisgrenze von 10 IU/ml (bezogen auf die International Reference Preparation of Rheumatoid Arthritis Serum).

Konservierungsmittel: Natriumtimerfonat (1 g/l).

b) Rheumafaktor Kontrollserum (positiv) ist ein stabilisiertes, flüssiges Anti-Kaninchen-Gamma-Globulin-Serum vom Schaf mit einer Aktivität, die ca. 15 IU/ml der International Reference Preparation of Rheumatoid Arthritis Serum entspricht.

Konservierungsmittel: Natriumazid (1 g/l).

c) Rheumafaktor Kontroll-Serum (negativ) ist ein stabilisiertes, flüssiges Humanserum mit einer Rheumafaktoren-Aktivität von maximal 1 IU/ml.

Konservierungsmittel: Natriumazid (1 g/l).

3.3.3 Durchführung des Waaler-Rose-Tests

a) Serumproben und Reagenzien auf Raumtemperatur bringen. Das Patientenserum wurde vom Blut abzentrifugiert und 30 min bei 56°C inaktiviert (Zerstörung des Komplementsystems).

b) 0,04 ml Patientenserum, sowie jeweils 0,04 ml positives und negatives Kontrollserum auf je ein weißes Reaktionsfeld der Testplatte für Cellognost RF geben. Die Verdünnungsreihe wird durch Hinzugabe von Glycin-NaCl-Pufferlösung (pH = 8,2) hergestellt:

1 Teil Serum + 4 Teile Puffer ergeben eine Serumverdünnung von 1 : 5, 1 Teil Serum + 9 Teile Puffer eine Verdünnung von 1 : 10 usw.

Die Verdünnungsreihe lautet also:

1 : 5, 1 : 10, 1 : 15, 1 : 20, 1 : 30, 1 : 40, 1 : 60, 1 : 80, 1 : 120 usw.

c) Cellognost RF gut umschütteln und je 0,04 ml den Serumproben zusetzen, mit je einem Rührstäbchen gut durchmischen und die Testplatte 3 - 5 min rotierend bewegen.

d) Platte 2 min liegen lassen und bis zum Ablesen der Reaktion nicht mehr bewegen. Danach Test auf Agglutination prüfen.

3.3.4 Waaler-Rose-Test nach Hinzugabe von hitzeaggregiertem Human-Immunglobulin G zum Testserum

Hochgereinigtes (99 %) Human-Immunglobulin G in einer Konzentration von 10 mg/ml bezogen wir von der Firma Behringwerke. Dieses wurde 10 min bei 63°C hitzeaggregiert. (Edelmann 1958, Aho 1964, Henney 1965, Lurhuma 1976). Die besondere Reaktionsfähigkeit des Rheumafaktors mit hitzeaggregiertem Immunglobulin ist in der Literatur häufig beschrieben (Otaka 1976, Edelmann 1958).

Mit diesem Reagenz wurde nun ein erneuter Waaler-Rose-Test durchgeführt:

1 Teil Patientenserum plus 1 Teil hitzeaggregiertes Human-IgG ergab eine Ausgangsverdünnung von 1 : 2. Daraus wurde wiederum mit Glycin-NaCl-Pufferlösung (pH = 8,2) eine Verdünnungsreihe hergestellt. Diese lautet wieder:

1 : 5, 1 : 10, 1 : 15, 1 : 20, 1 : 30, 1 : 40, 1 : 60, 1 : 80, 1 : 120 usw.

3.3.5 Antikörperstruktur des Rheumafaktors im Waaler-Rose-Test

Antikörper sind Glykoproteine, die aus mehreren Polypeptidketten bestehen. Der Autoantikörper (= Rheumafaktor), der im Waaler-Rose-Test wirksam wird, gehört der IgM-Klasse an, ist damit ein 19-S-Gamma-Makroglobulin. Dieser ist bindungsfähig mit tierischen und menschlichen Immunglobulinen der Klasse 7-S-IgG, welche gegenüber ihrer nativen Form verändert sind, z.B. durch Wärmeeinwirkung (Aho 1964, Edelmann 1958).

Durch die Denaturierung von humanen Immunglobulinen werden Disulfidbrücken zwischen den Ketten des Antikörpermoleküls gesprengt, wodurch neue antigene Strukturen frei werden (Henney 1965).

Rheumafaktoren anderer Klassen, z.B. der Immunglobulin-G-Gruppe, werden im Waaler-Rose-Test nicht erfaßt.

3.3.6 Struktur des Paul-Bunnell-Antikörpers

Patienten, die eine Infektiöse Mononukleose erleiden, bilden eine Vielzahl von Antikörpern, wobei der heterophile Paul-Bunnell-Antikörper, der gegen Schaferythrozyten gerichtet ist, der spezifischste ist (Mori 1977). Es handelt sich hierbei um ein 19-S-Makroglobulin, gehört also auch zur Immunglobulin-Klasse M. Seine Bildung wird als unspezifische Immunantwort gewertet (Fletcher 1971).

4. Ergebnisse

In dieser Arbeit wurden 20 Patienten mit "sicherer" oder "klassischer" Rheumatoider Arthritis 20 Patienten mit Infektiöser Mononukleose gegenübergestellt. Die Seren aller Patienten zeigten einen positiven Waaler-Rose-Test. Untersucht wurden Alter, Geschlecht, Titerverhalten und Einflußgrößen bei beiden Gruppen, insbesondere das Titerverhalten im Waaler-Rose-Test, nachdem hitzeaggregiertes Human-Immunglobulin G hinzugegeben worden war.

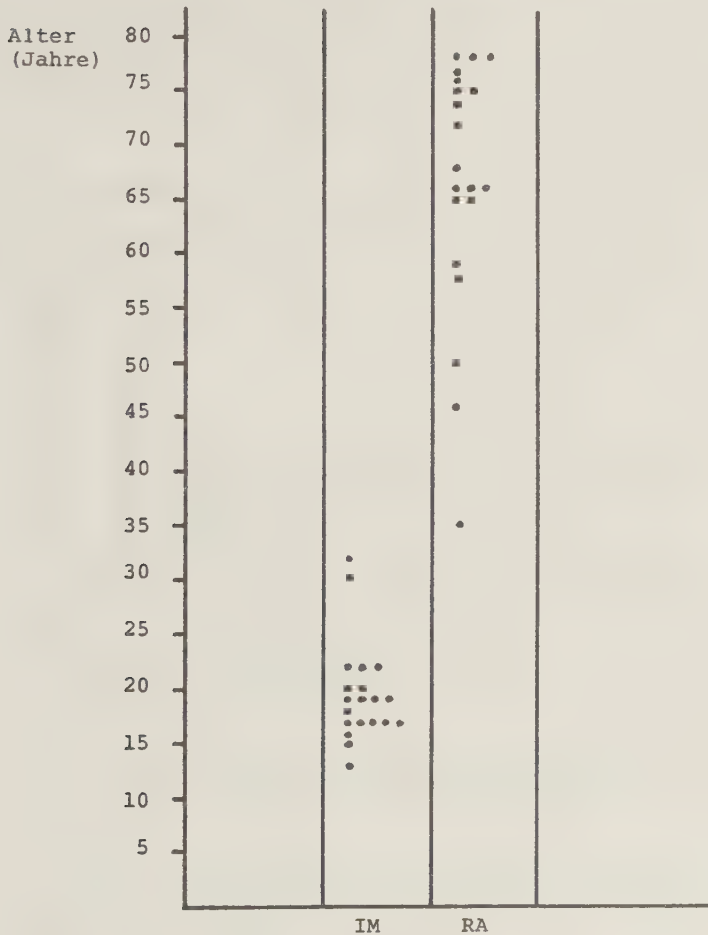
4.1 Altersverteilung der Patienten mit Rheumatoider Arthritis und Infektiöser Mononukleose

Schon aus der Darstellung beider Krankheitsbilder war ersichtlich, daß diese Krankheiten eine bevorzugte Altersverteilung aufweisen. Die Rheumatoide Arthritis betrifft Patienten höheren Alters, während die Infektiöse Mononukleose eher jüngere Menschen befällt.

Dies zeigte sich auch bei dieser Arbeit. Das Durchschnittsalter bei der Infektiösen Mononukleose lag bei 19,55 Jahren (Spannweite 13 - 32 Jahre), das bei der Rheumatoiden Arthritis bei 66,35 Jahren (Spannweite 35 - 78 Jahre).

Besonders eindrucksvoll ist diese unterschiedliche Altersverteilung aus den Abbildungen I und II ersichtlich.

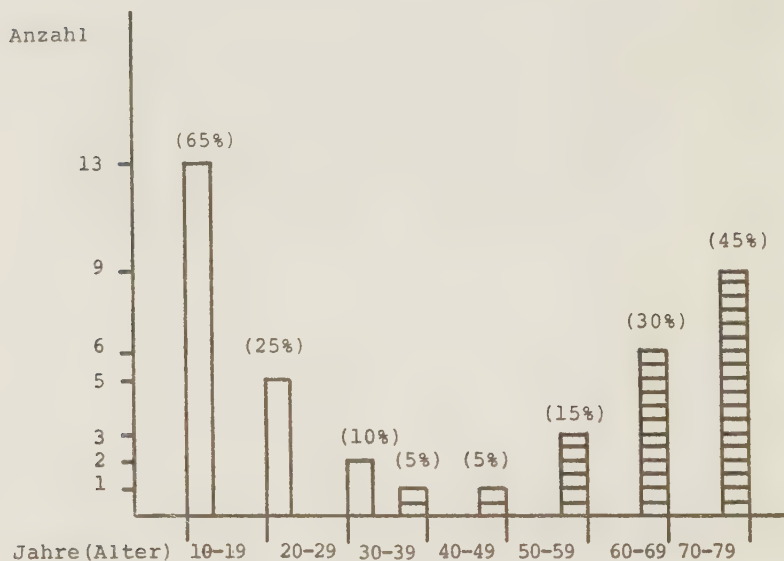
Abbildung I Altersverteilung
Graphische Darstellung als Punktwolke



IM = Infektiöse Mononukleose

RA = Rheumatoide Arthritis

Abbildungung II Altersverteilung bei Infektiöser
Mononukleose und Rheumatoider Arthritis
im Vergleich



Unschraffiert: Patienten mit Infektiöser Mononukleose

Schraffiert: Patienten mit Rheumatoider Arthritis

Die Prozentangaben gelten jeweils nur für die
betreffende Krankheitsgruppe.

Zusammengefaßt ergaben sich folgende Werte:

Infektiöse Mononukleose:

- a) Spannweite: 13 - 32 Jahre
- b) Median: 19 Jahre
- c) Modalwert: 17 Jahre

Rheumatoide Arthritis:

- a) Spannweite: 35 - 78 Jahre
- b) Median: 67 Jahre
- c) Modalwert: 66 Jahre

4.2 Geschlechtsverteilung der Patienten mit Rheumatoider Arthritis und Infektiöser Mononukleose

Bei den Patienten mit Rheumatoider Arthritis zeigte sich ein fast ausgewogenes Verhältnis, während bei den Patienten mit Infektiöser Mononukleose 13 von 20 männlichen Geschlechts waren.

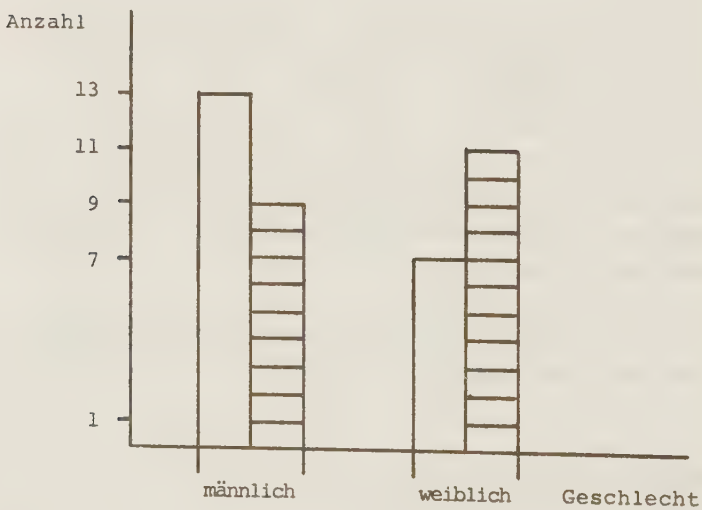
Bei diesen verhältnismäßig kleinen Patientengruppen ließ sich aus diesen Werten natürlich keine Aussage herleiten.

Veranschaulicht werden die in unserer Arbeit erlangten Werte in der Tabelle 1 und Abbildung III.

Tabelle 1 Geschlechtsverteilung

	Infektiöse Mononukleose	Rheumatoide Arthritis	Summe
männlich	13	9	22
weiblich	7	11	18
Summe	20	20	40

Abbildung III Graphische Darstellung:



Unschraffiert: Patienten mit Infektiöser Mononukleose

Schraffiert: Patienten mit Rheumatoider Arthritis

4.3 Titerverteilung beim Paul-Bunnell-Test

Die Serumtiter im Paul-Bunnell-Test schwankten bei den Patienten mit Infektiöser Mononukleose zwischen 1 : 64 und 1 : 2048. Alle zeigten nach Papainisierung eine Titerreduktion, was beweisend für eine Infektiöse Mononukleose ist. Die einzelnen Werte für jeden Patienten sind aus der Tabelle 2 ersichtlich.

Der Medianwert für die Titerreduktionsstufen nach Papainisierung lag bei 2,5, die Spannweite zwischen 1 und 6 Titerreduktionsstufen. Eine genaue Aufschlüsselung dieser Werte findet sich graphisch dargestellt in der Abbildung IV.

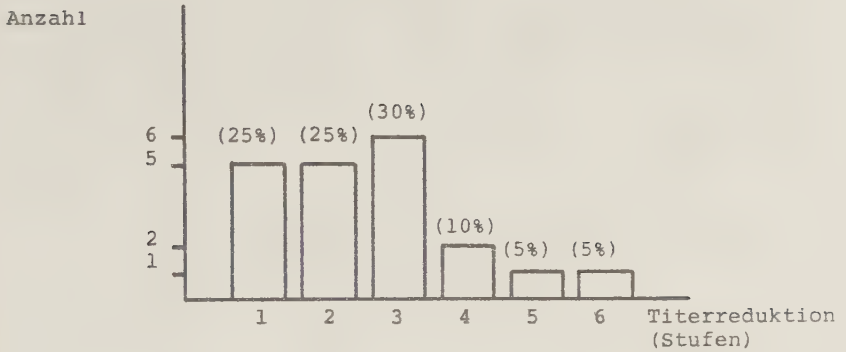
Tabelle 2 Titerverteilung im Paul-Bunnell-Test

<u>Patient Nr.</u>	<u>Paul-Bunnell</u>	<u>nach Papainisierung</u>	<u>Titerreduktion</u>
1	1 : 2048	1 : 32	6 Stufen
2	1 : 64	1 : 16	2 Stufen
3	1 : 128	1 : 32	2 Stufen
4	1 : 256	1 : 32	3 Stufen
5	1 : 64	1 : 32	1 Stufe
6	1 : 256	1 : 64	2 Stufen
7	1 : 1024	1 : 64	4 Stufen
8	1 : 256	1 : 8	5 Stufen
9	1 : 128	1 : 32	2 Stufen
10	1 : 128	1 : 64	1 Stufe
11	1 : 128	1 : 64	1 Stufe
12	1 : 64	1 : 32	1 Stufe
13	1 : 256	1 : 128	1 Stufe
14	1 : 256	1 : 32	3 Stufen
15	1 : 256	1 : 32	3 Stufen
16	1 : 256	1 : 32	3 Stufen
17	1 : 1024	1 : 64	4 Stufen
18	1 : 64	1 : 8	3 Stufen
19	1 : 128	1 : 32	2 Stufen
20	1 : 256	1 : 32	3 Stufen

Nr. 1 - 7: weibl. Patienten

Nr. 8 - 20: männl. Patienten

Abbildung IV Titerreduktion graphisch dargestellt



4.4 Titerverteilung im Waaler-Rose-Test

20 Patienten mit Rheumatoider Arthritis und positiver Waaler-Rose-Serologie standen 20 Patienten mit Infektiöser Mononukleose und ebenfalls positiver Waaler-Rose-Serologie gegenüber. Bei einem Vergleich der Titerhöhen zeigte sich jedoch zwischen diesen beiden Gruppen ein erheblicher Unterschied.

Eine genaue Aufstellung der Waaler-Rose-Titer für jeden einzelnen Patienten zeigt die Abbildung V.

Die statistisch ermittelten Durchschnittswerte der Waaler-Rose-Titer lauten wie folgt:

a) Infektiöse Mononukleose:

Median: 1 : 240

Modalwert: 1 : 320

Spannweite: 1 : 60 bis 1 : 1920

b) Rheumatoide Arthritis:

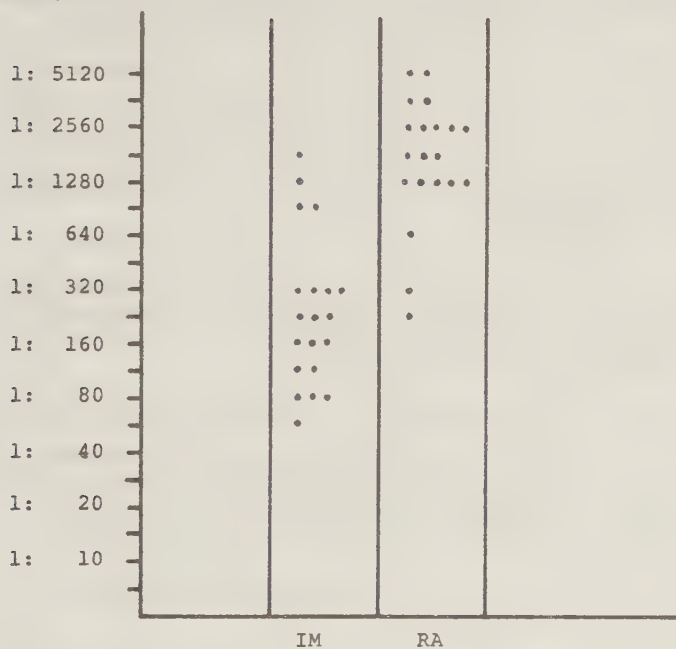
Median: 1 : 1920

Modalwerte: 1 : 1280, 1 : 2560

Spannweite: 1 : 240 bis 1 : 5120

Abbildung V Titerverteilung beim Waaler-Rose-Test

Verdünnungs-
stufe



IM = Infektiöse Mononukleose

RA = Rheumatoide Arthritis

Bei der Betrachtung der Waaler-Rose-Titer bei den Patienten mit Infektiöser Mononukleose und Rheumatoider Arthritis fiel auf, daß die Patienten mit Rheumatoider Arthritis in einem höheren Titerbereich lagen.

Um zu prüfen, ob diese Verteilung zufällig ist, läßt sich der Kolmogorow-Smirnow-Test (zweiseitig) anwenden (H. Büning - G. Trenkler). Dazu werden folgende Hypothesen aufgestellt:

H_0 (Nullhypothese): Die Titer im Waaler-Rose-Test bei Patienten mit Infektiöser Mononukleose und Rheumatoider Arthritis sind zufällig verschoben.

H_A (Alternativhypothese): Die Titerverteilung im Waaler-Rose-Test ist bei Patienten mit Infektiöser Mononukleose und Rheumatoider Arthritis nicht zufällig verschoben. Es können noch andere Faktoren eine Rolle spielen.

Vorgegeben sei eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 %.

Fehler 1. Art: $= 0,05 = 5 \%$

Prüfgröße $k_{20/20} = 0,75 = 3/4$ (Ermittlung der Prüfgröße
siehe Tabelle 3 im Anhang,
Seite 55)

Suche k aus Tabelle J (Büning-Trenkler)

falls $k_{20/20} \geq K$ ist H_0 abzulehnen

falls $k_{20/20} < K$ ist H_0 nicht abzulehnen

aus Tabelle J : $k = \frac{8}{20} = \frac{2}{5}$

$k_{20/20} = \frac{3}{4} = \frac{15}{20} > \frac{8}{20}$

Der Kolmogorow-Smirnow-Test lehnt also die Nullhypothese ab. Dies bedeutet, daß die Titerverteilung beim Waaler-Rose-Test bei Patienten mit Infektiöser Mononukleose und Rheumatoider Arthritis mit 95 % Wahrscheinlichkeit (Signifikanzniveau = 5 %) nicht zufällig verschoben ist.

4.5 Titerverteilung beim Waaler-Rose-Test nach Hinzugabe von hitzeaggregiertem Human-Immunglobulin G

Bei den jeweils 20 Patienten mit Rheumatoider Arthritis bzw. Infektiöser Mononukleose wurde nun der Waaler-Rose-Test nach Hinzugabe von hitzeaggregiertem Human-Immunglobulin zum Serum durchgeführt.

Eine Aufstellung der Patienten beider Gruppen mit den Ergebnissen im Waaler-Rose-Test und im Waaler-Rose-Test nach Hinzugabe von Human IgG findet sich in den Tabellen 4 und 5.

Tabelle 4 Waaler-Rose-Test mit Human IgG bei RA

Nr.d.Pat.	Alter	Waaler-R.	W.-R.+ IgG	Veränderung
1	35 J	1 : 5120	1 : 1920	- 3 Stufen
2	50 J	1 : 2560	1 : 1280	- 2 Stufen
3	58 J	1 : 1920	1 : 960	- 2 Stufen
4	66 J	1 : 1920	1 : 1280	- 1 Stufe
5	66 J	1 : 2560	1 : 1280	- 2 Stufen
6	65 J	1 : 320	1 : 240	- 1 Stufe
7	68 J	1 : 1280	1 : 480	- 3 Stufen
8	75 J	1 : 1280	1 : 640	- 2 Stufen
9	75 J	1 : 3840	1 : 1920	- 2 Stufen
10	72 J	1 : 5120	1 : 2560	- 2 Stufen
11	78 J	1 : 3840	1 : 1920	- 2 Stufen
12	46 J	1 : 240	1 : 80	- 3 Stufen
13	59 J	1 : 1280	1 : 960	- 1 Stufe
14	65 J	1 : 640	1 : 320	- 2 Stufen
15	66 J	1 : 1280	1 : 640	- 2 Stufen
16	74 J	1 : 1280	1 : 640	- 2 Stufen
17	76 J	1 : 2560	1 : 960	- 3 Stufen
18	77 J	1 : 2560	1 : 960	- 2 Stufen
19	78 J	1 : 2560	1 : 1920	- 1 Stufe
20	78 J	1 : 1920	1 : 960	- 2 Stufen

RA = Rheumatoide Arthritis

Patienten Nr. 1 - 11: Geschlecht weiblich

Patienten Nr. 12 - 20: Geschlecht männlich

Tabelle 5 Waaler-Rose-Test mit Human IgG bei IM

Nr.d.Pat.	Alter	Waaler-R-	W.-R.+ IgG	Veränderung
1	13 J	1 : 1920	1 : 1920	$\pm$ 0
2	20 J	1 : 80	1 : 120	+ 1 Stufe
3	17 J	1 : 160	1 : 120	- 1 Stufe
4	17 J	1 : 120	1 : 160	+ 1 Stufe
5	15 J	1 : 80	1 : 80	$\pm$ 0
6	17 J	1 : 960	1 : 960	$\pm$ 0
7	32 J	1 : 960	1 : 960	$\pm$ 0
8	19 J	1 : 320	1 : 320	$\pm$ 0
9	19 J	1 : 240	1 : 320	+ 1 Stufe
10	18 J	1 : 120	1 : 160	+ 1 Stufe
11	20 J	1 : 160	1 : 160	$\pm$ 0
12	17 J	1 : 80	1 : 80	$\pm$ 0
13	19 J	1 : 320	1 : 320	$\pm$ 0
14	19 J	1 : 240	1 : 320	+ 1 Stufe
15	17 J	1 : 240	1 : 320	+ 1 Stufe
16	16 J	1 : 320	1 : 240	- 1 Stufe
17	22 J	1 : 320	1 : 480	+ 1 Stufe
18	22 J	1 : 60	1 : 60	$\pm$ 0
19	30 J	1 : 160	1 : 120	- 1 Stufe
20	22 J	1 : 1280	1 : 1280	$\pm$ 0

IM = Infektiöse Mononukleose

Patienten Nr. 1 - 7: Geschlecht weiblich

Patienten Nr. 8 - 20: Geschlecht männlich

Betrachtet man bei Patienten mit Infektiöser Mononukleose und Rheumatoider Arthritis den Waaler-Rose-Test nach Zugabe von Human IgG, so fällt auf, daß bei den meisten Patienten mit Rheumatoider Arthritis eine Titerreduktion von 2 Stufen gegenüber dem Waaler-Rose-Test stattgefunden hat, während sich der Titer bei den meisten Patienten mit Infektiöser Mononukleose nicht veränderte. Bei allen Patienten mit Rheumatoider Arthritis fand sich eine Titerreduktion, zwölfmal um 2 Stufen, viermal jeweils um 1 bzw. 3 Stufen. Bei den Patienten mit Infektiöser Mononukleose fand sich zehnmal keine Titerveränderung, siebenmal ein Titeranstieg um 1 Stufe und dreimal eine Titerreduktion um 1 Stufe.

Um zu klären, ob dieses unterschiedliche Verhalten zufällig ist, kann man den Vierfeldertest (zweiseitig) anwenden. Dazu werden folgende Hypothesen aufgestellt:

H_0 (Nullhypothese): Das unterschiedliche Verhalten bei beiden Patientengruppen im Waaler-Rose-Test nach Zugabe von Human IgG ist rein zufällig.

H_A (Alternativhypothese): Das unterschiedliche Verhalten bei den beiden Patientengruppen im Waaler-Rose-Test nach Zugabe von Human IgG ist nicht rein zufällig. Es gibt Faktoren, die das Verhalten beeinflussen.

Vierfeldertest mit Yates-Korrektur:

Titerreduktion	Rheumatoide Arthritis	Infektiöse Mononukleose	Summe
ja	20	3	23
nein	0	17	17
Summe	20	20	40

Freiheitsgrade: (Anzahlen der Zeilen -1) x (Anzahl der Spalten -1) = 1

$$\text{Prüfgröße } \chi^2 = \sum_{i=1}^n \frac{(\text{Beobachteter Wert} - \text{Theoretischer Wert})^2}{\text{Theoretischer Wert}}$$

$$\chi^2 = 26,18$$

Bei $\alpha = 0,05$ ist der kritische Wert $k = 3,841$
(Dokumenta-Geigy)

Da $\chi^2 = 26,18 > k = 3,841$ wird die Alternativhypothese H_A bestätigt.

Das unterschiedliche Verhalten beider Patientengruppen im Waaler-Rose-Test mit Human IgG gegenüber dem Waaler-Rose-Test ist also mit 95 % Wahrscheinlichkeit (bei einem Signifikanzniveau von $\alpha = 5\%$) nicht zufällig.

Bei der statistischen Auswertung der Titerveränderungen im Waaler-Rose-Test plus Human IgG gegenüber dem Waaler-Rose-Test ergaben sich folgende Werte:

Rheumatoide Arthritis:

Median: - 2

Modalwert: - 2

Spannweite: - 3 bis - 1

Infektiöse Mononukleose:

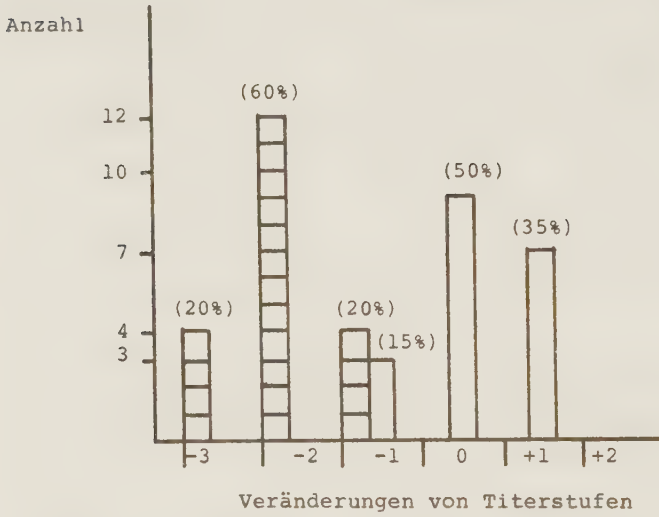
Median: 0

Modalwert: 0

Spannweite: - 1 bis + 1

Dieser Unterschiede werden auch in der graphischen Darstellung (Abbildung VI) sehr deutlich. Eine Gegenüberstellung der Waaler-Rose-Titer mit Human-Immunglobulin bei den Patienten mit Infektiöser Mononukleose und Rheumatoider Arthritis zeigt die Abbildung VIA.

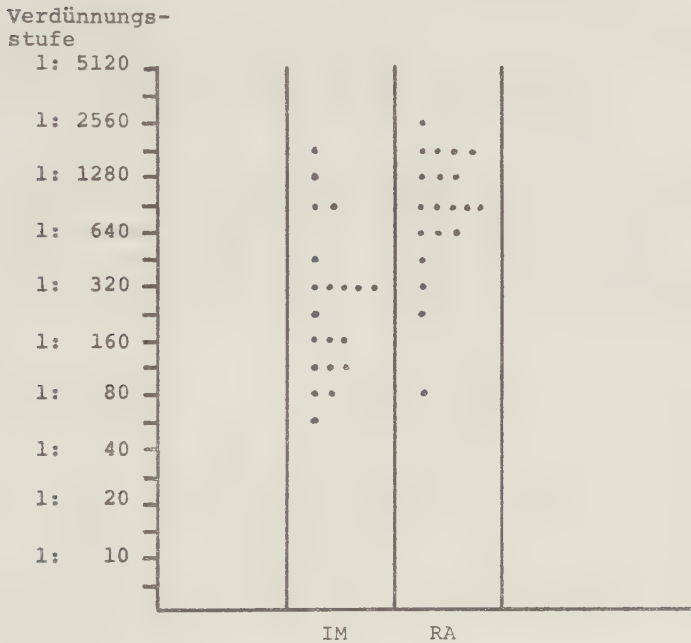
Abbildung VI Veränderungen der Titerstufen
graphisch dargestellt



Unschraffiert: Patienten mit Infektiöser Mononukleose

Schraffiert: Patienten mit Rheumatoider Arthritis

Abbildung VIa Titerverteilung beim Waaler-Rose-Test
mit Human IgG



IM = Infektiöse Mononukleose

RA = Rheumatoide Arthritis

4.6 Einflußgrößen auf das Titerverhalten im Waaler-Rose-Test mit hitzeaggregiertem Human-Immunglobulin G

4.6.1 Einfluß des Geschlechts auf das Titerverhalten im Waaler-Rose-Test mit hitzeaggregiertem Human- Immunglobulin G

Nach den klar unterschiedlichen Werten im Waaler-Rose-Test nach Hinzugabe von hitzeaggregiertem Human-Immunglobulin wurde untersucht, ob das Geschlecht bei einem der beiden Krankheitsbilder einen Einfluß auf das Ergebnis hat.

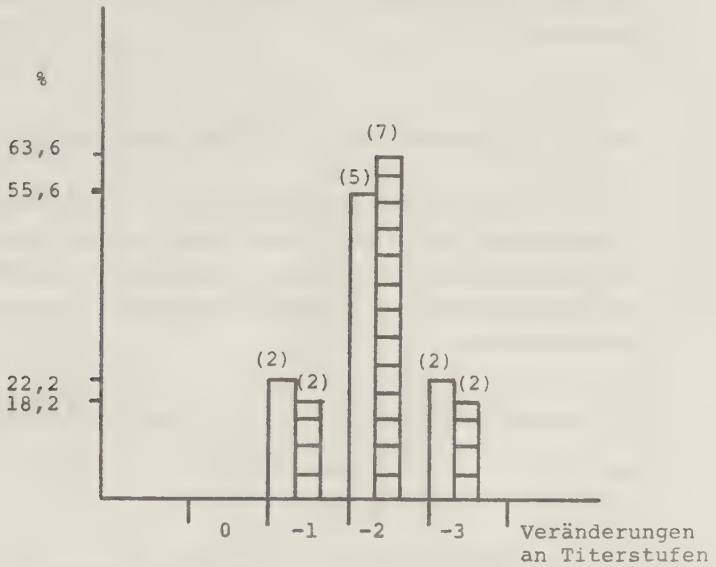
4.6.1.1 Patienten mit Rheumatoider Arthritis

Von den insgesamt 20 Patienten waren 11 weiblichen, 9 männlichen Geschlechts. Setzt man beide Parteien gleich 100 %, so ergeben sich für die Titerreduktion im Waaler-Rose-Test plus Human IgG folgende Werte:

	- 1	- 2	- 3 Titerstufenreduktion
männlich	22,2 %	55,6 %	22,2 %
weiblich	18,2 %	63,6 %	18,2 %

Anschaubarer werden die Zahlen in der graphischen Darstellung (Abbildung VII).

Abbildung VII



In Klammern sind jeweils die absoluten Zahlen angegeben.

Schraffiert: weibliche Patienten mit
Rheumatoider Arthritis

Unschraffiert: männliche Patienten mit
Rheumatoider Arthritis

Wie aus dem Diagramm ersichtlich, bestand bei unseren Patienten kein Unterschied im Titerverhalten des Waaler-Rose-Tests mit Human IgG bezüglich des Geschlechts.

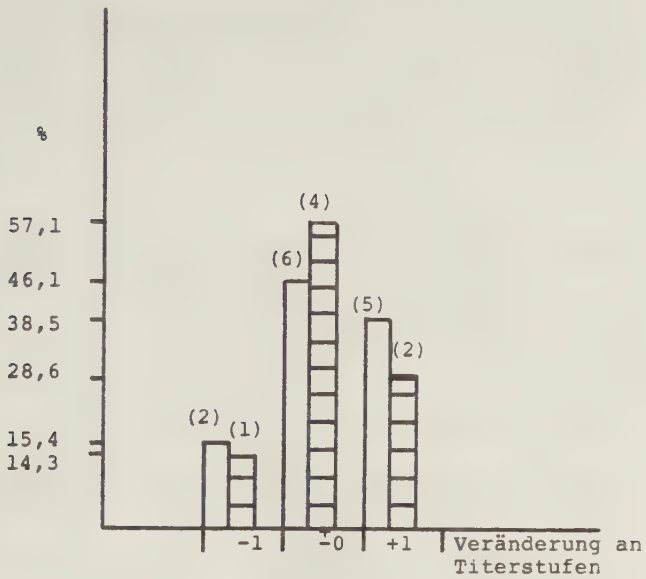
4.6.1.2 Patienten mit Infektiöser Mononukleose

Von den insgesamt 20 Patienten dieser Gruppe waren 7 weiblichen und 13 männlichen Geschlechts. Setzt man beide Anteile gleich 100 %, so erhält man bezüglich der Titerveränderung im Waaler-Rose-Test mit Human IgG folgende Werte:

	- 1	$\frac{+}{-}$ 0	+ 1	Titerveränderung
männlich	15,4 %	46,1 %	38,5 %	
weiblich	14,3 %	57,1 %	28,6 %	

Auch hier werden diese Ergebnisse anschaulicher in der graphischen Darstellung (Abbildung VIII).

Abbildung VIII



In Klammern sind jeweils die absoluten Zahlen angegeben.

Schraffiert: weibl. Patienten

Unschraffiert: männl. Patienten

Auch hier bestand kein Unterschied bezüglich des Geschlechts im Waaler-Rose-Test mit Human IgG. Jeweils der größte Anteil beider Gruppen zeigte keine Veränderung im Titerverhalten nach Zugabe von Human IgG. Bei beiden Geschlechtern lagen anteilmäßig mehr Patienten im Bereich eines Titeranstiegs um eine Stufe als im Bereich einer Titerreduktion um eine Stufe.

4.6.2 Einfluß des Alters auf das Titerverhalten im Waaler-Rose-Test mit hitzeaggregiertem Human-Immunglobulin G

4.6.2.1 Patienten mit Rheumatoider Arthritis

Die Patienten wurden in drei Altersklassen eingeteilt:

- a) bis zum 60. Lebensjahr
- b) 61. bis 70. Lebensjahr
- c) 71. bis 80. Lebensjahr

In die Gruppe der Patienten bis zum 60. Lebensjahr fielen nur 5 Patienten (Spannweite: 35 - 59 Lebensjahre). 2 Patienten hatten jeweils eine Titerreduktion um 2 bzw. um 3 Stufen. Bei dem letzten Patienten betrug dieser Wert 1 Stufe.

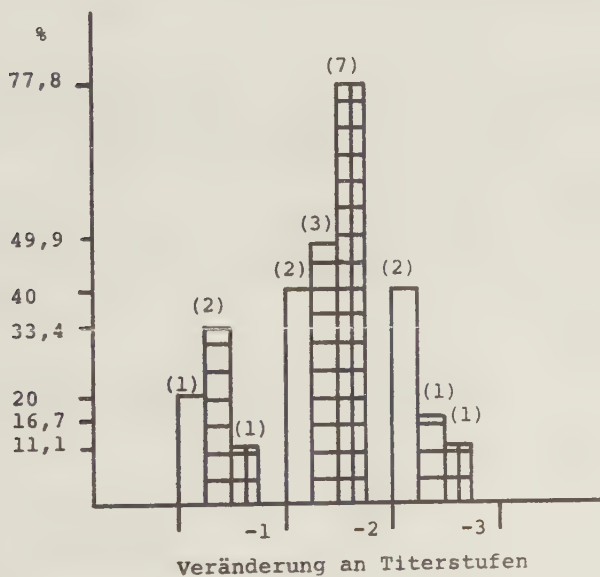
Zu der zweiten Gruppe gehörten 6 Patienten. Drei davon hatten eine Titerreduktion um 2 Stufen, 2 Patienten eine Titerreduktion um 1 Stufe und ein Patient eine Reduktion um 3 Stufen.

In die Gruppe vom 71. bis zum 80. Lebensjahr entfielen 9 Patienten. Jeweils ein Patient hatte eine

Titerreduktion um 1 bzw. um 3 Stufen. Die restlichen 7 Patienten hatten eine Titerreduktion um 2 Stufen.

Diese Werte sind übersichtlich in Abbildung IX dargestellt.

Abbildung IX



In Klammern jeweils die absoluten Zahlen.

Unschraffiert: Patienten bis zum 60. Lebensjahr

Schraffiert: Patienten vom 61. - 70. Lebensjahr

Kariert: Patienten vom 71. - 80. Lebensjahr

Gravierende Unterschiede bestanden zwischen diesen drei Altersgruppen nicht. Der Gipfel lag, wie aus dem Diagramm ersichtlich, jeweils bei einer Titerreduktion um 2 Stufen.

4.6.2.2 Patienten mit Infektiöser Mononukleose

Die Patienten wurden in 2 Altersklassen unterteilt:

- a) 10. bis 19. Lebensjahr
- b) 20. bis 32. Lebensjahr

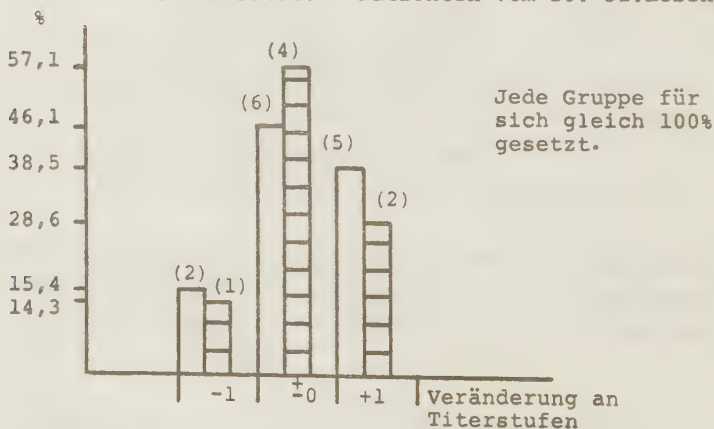
In die Gruppe vom 10. bis zum 19. Lebensjahr entfielen insgesamt 13 der 20 Patienten. Bei beiden Gruppen lag eindeutig der Schwerpunkt bei einer Titerveränderung von ± 0 .

Dies ist deutlich zu erkennen in der Abbildung X.

Abbildung X

Unschraffiert: Patienten vom 10.-19. Lebensjahr

Schraffiert: Patienten vom 20.-32. Lebensjahr



In Klammern jeweils die absoluten Zahlen.

Ein Unterschied zwischen den beiden Altersgruppen bestand nicht, wobei hier berücksichtigt werden muß, daß diese beiden Klassen in ihrer Besetzung erheblich differierten.

4.6.3 Einfluß von Medikamenten auf das Titerverhalten im Waaler-Rose-Test mit hitzeaggregiertem Human-Immunglobulin G

4.6.3.1 Patienten mit Infektiöser Mononukleose

15 der insgesamt 20 Patienten sind mit Antibiotika behandelt worden. Drei Patienten erhielten vorübergehend ein Cortison-Präparat.

Eine Übersicht über Patienten, verabreichte Medikamente und Titerverhalten im Waaler-Rose-Test mit Human IgG zeigt die Tabelle 6.

Tabelle 6 Einfluß von Antibiotika auf den Waaler-Rose-Test mit Human IgG bei Patienten mit Infektiöser Mononukleose

Antibioticum	Patient Nr.	Titerred.	keine Veränd.	Titeranstieg
Penicillin	3,10, (14)	+		+⊕
Cephalosporin	4			+
Tetracyclin	18, 19	+	+	
Sulfonamid	13		+	
Penicillin + Tetracyclin	2,8,9		+	++
Penicillin + Cephalosporin	(15)			⊕
Tetracyclin + Cephalosporin	16,1	+	+	
Penicillin + Tetracyclin + Cephalosporin	(17)			⊕
Penicillin + Cephalosporin + Erythromycin	20		+	
keine Antibiotika	5,6,7,11,12		++++	

Die Patienten mit den Nummern 14, 15 und 17 (zusätzlich mit Kreis versehen) erhielten vorübergehend ein Cortison-Präparat.

Ein unmittelbarer Einfluß einer bestimmten medikamentösen Therapie auf das Verhalten im Waaler-Rose-Test mit Human IgG bei Patienten mit Infektiöser Mononukleose war nicht herauszufinden. Auffällig war aber, daß alle Patienten, die nicht antibiotisch oder mit Cortison behandelt wurden, keine Titerveränderung zeigten.

Drei Patienten, die vorübergehend mit einem Cortison-Präparat behandelt wurden, zeigten einen Titeranstieg um eine Stufe.

Im Rahmen dieser Arbeit waren diese beiden Beobachtungen zwar als auffällig zu bezeichnen, jedoch konnten daraus keine Schlüsse gezogen werden, da die Anzahl der untersuchten Patienten dafür zu klein war.

4.6.3.2 Patienten mit Rheumatoider Arthritis

Alle Patienten mit Rheumatoider Arthritis wurden mit herkömmlichen Antirheumatika behandelt, als da wären: Diclofenac-Natrium, Metamizol, Indometacin, Chloroquin, D-Penicillamin, Phenylbutazon, Aurothioglucose, Piroxicam. 6 Patienten erhielten Cortisonderivate, z.T. als einmalige Verabreichung, z.T. in niedriger Dosierung als Dauertherapie. Bei den 5 Patienten mit niedrig dosierter Cortison-Dauertherapie (Nr. 4, 6, 9, 11, 19) fand sich dreimal eine Titerreduktion um eine Stufe im Waaler-Rose-Test mit Human IgG gegenüber dem Waaler-Rose-Test und zweimal eine Reduktion um 2 Stufen. Ein Patient (Nr. 16), der während seines Krankenhausaufenthaltes mehrere Cortisoninjektionen erhielt, zeigte eine Titerreduktion um 2 Stufen. Bei den restlichen 14 Patienten ohne Corticoidmedikation kam eine Titerreduktion um 1 Stufe nur einmal vor, viermal eine Titerreduktion um 3 Stufen und um 2 Stufen bei dem Rest dieser Gruppe.

Sieben der insgesamt 20 Patienten mit Rheumatoider Arthritis erhielten außer Antirheumatika noch andere Medikamente. Dabei handelte es sich bei einem Patienten (Nr. 5) um ein Psychopharmakon (Bromazepan), bei zwei Patienten (Nr. 6 + 14) um ein Gichtmittel (Allopurinol), bei zwei Patienten (Nr. 13 + 16) um ein Vitaminpräparat (Pyridoxin) und Mineralstoffe (Biometalle III), bei einem Patienten (Nr. 14) um ein Antazidum (Aluminiumhydroxid) und bei einem Patienten um ein durchblutungs-

förderndes Mittel (Benzylolanhydrogenfumarat). Patient Nr. 6 erhielt zudem ein Antihypertonicum (Reserpin), Patient Nr. 19 ein Prostata-Medikament (β -Sitosterin).

Es zeigten sich bei diesen Patienten keine Besonderheiten in bezug auf die Titerreduktion im Waaler-Rose-Test mit Human IgG gegenüber dem Waaler-Rose-Test.

Eine Auflistung der Titerreduktionsstufen für jeden einzelnen Patienten findet sich in Tabelle 7 im Anhang (Seite 56).

4.6.4 Einfluß der Krankheitsdauer auf das Titerverhalten im Waaler-Rose-Test mit hitzeaggregiertem Human-Immunglobulin G

4.6.4.1 Patienten mit Infektiöser Mononukleose

Die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus erstreckte sich bei den Patienten, die stationär aufgenommen werden mußten, von 3 bis 7 Wochen. Die durchschnittliche Liegedauer betrug 3,92 Wochen. Zwischen den Patienten mit bis 3 Wochen Krankenhausaufenthalt und denen mit längerer Liegezeit gab es keine entscheidenden Unterschiede im Waaler-Rose-Test plus IgG gegenüber dem Waaler-Rose-Test. Eine nähere Aufschlüsselung findet sich in Tabelle 8 im Anhang (Seite 57).

4.6.4.2 Patienten mit Rheumatoider Arthritis

Die durchschnittliche Krankheitsdauer betrug bei den Patienten mit Rheumatoider Arthritis 8,41 Jahre. Die Spannweite dabei lag zwischen 1 und 22 Jahren. Betrachtet

man die Krankheitsdauer und das Titerverhalten im Waaler-Rose-Test plus Human IgG, so finden sich bei Patient Nr. 10 (Krankheitsdauer 1 Jahr) und Patient Nr. 11 (Krankheitsdauer 22 Jahre) jeweils eine Titerreduktion um 2 Stufen gegenüber dem Waaler-Rose-Test.

Es zeigten sich also auch hier keine Einflußmechanismen. Nähere Aufschlüsselung: Tabelle 9 im Anhang (Seite 57).

4.6.5 Einfluß einer Begleithepatitis auf das
Titerverhalten im Waaler-Rose-Test mit
hitzeaggregiertem Human-Immunglobulin G

4.6.5.1 Patienten mit Infektiöser Mononukleose

Bei 10 der insgesamt 20 Patienten mit Infektiöser Mononukleose ist eine Begleithepatitis diagnostiziert worden. Es konnte kein Zusammenhang mit dem Titerverhalten im Waaler-Rose-Test plus Human IgG festgestellt werden. Aufschlüsselung der Patienten in Tabelle 10 im Anhang (Seite 58).

5. Diskussion

Bei 20 Patienten mit Infektiöser Mononukleose und positiver Waaler-Rose-Serologie fiel auf, daß die Titer im Waaler-Rose-Test deutlich geringer waren als bei den Patienten mit Rheumatoider Arthritis und positiver Waaler-Rose-Serologie. Dieses Ergebnis ist nach dem Kolmogorow-Smirnow-Test (zweiseitig) mit 95 % Wahrscheinlichkeit nicht zufällig. Des weiteren wurde festgestellt, daß sich beim Waaler-Rose-Test nach Hinzugabe von hitzeaggregiertem Human-Immunglobulin G nur bei den Patienten mit Rheumatoider Arthritis eine signifikante Titerreduktion ergab. Auch dieses Ergebnis ist nach dem Vierfeldertest mit 95 % Wahrscheinlichkeit nicht zufällig.

Das Durchschnittsalter der Patienten mit Rheumatoider Arthritis dieser Arbeit lag bei 66,35 Jahre, wobei sich bei einem Verhältnis von 11 Frauen gegenüber 9 Männern bei insgesamt 20 Patienten dieser Gruppe fast ausgeglichene Werte in der Geschlechtsverteilung ergaben. Aus der Literatur hingegen ist ja eine deutliche Bevorzugung des weiblichen Geschlechts bekannt, wobei die Angaben meist zwischen 1 : 3 und 1 : 4 (Männer : Frauen) schwanken.

Von Patienten mit Rheumatoider Arthritis und positiver Waaler-Rose-Serologie ist bekannt, daß sich der Rheumafaktor aus dem Serum durch aggregiertes Immunglobulin G absorbieren läßt (Aho 1964, Goldberg 1967, Otaka 1976).

Das zeigte sich auch in dieser Arbeit.

Bei den Patienten mit Infektiöser Mononukleose betrug das Durchschnittsalter 19 Jahre. Dies stimmt mit den Angaben der Literatur überein, wonach von dieser Krankheit fast nur Jugendliche und junge Erwachsene betroffen werden.

Von den insgesamt 20 Patienten dieser Gruppe waren 13 männlichen Geschlechts, was als zufällig zu werten ist, denn die Infektiöse Mononukleose weist keine Geschlechtsbevorzugung auf.

Neben dem heterophilen Paul-Bunnell-Antikörper findet sich bei der Infektiösen Mononukleose ebenso häufig wie bei der Rheumatoiden Arthritis ein positiver Waaler-Rose-Test (Habild 1979, Capra 1969). Bei diesem Rheumafaktor handelt es sich um einen Kälteautoantikörper (Goldberg 1967). Es ließ sich jedoch bisher mit aggregiertem IgG keine Reduktion des Waaler-Rose-Titers erreichen. Das gleiche Ergebnis wurde auch in dieser Arbeit erzielt.

Bei den Versuchen mit dem Waaler-Rose-Test nach Hinzugabe von hitzeaggregiertem Human-Immunglobulin G zum Serum zeigte sich bei den Patienten mit Rheumatoider Arthritis eine durchschnittliche Reduktion des Titers um 2 Stufen, während bei den Patienten mit Infektiöser Mononukleose im Durchschnitt keine Titerveränderung zu erzielen war.

Bei Untersuchung dieser Werte auf einen Einfluß des Geschlechts hin wurde festgestellt, daß keine Abhängigkeit zwischen dem Geschlecht und dem Verhalten im Waaler-Rose-Test nach Hinzugabe von Human-Immunglobulin G bestand. Dies galt sowohl bei den Patienten mit Rheumatoider Arthritis (siehe 4.6.1.1) als auch bei den Patienten mit Infektiöser Mononukleose (siehe 4.6.1.2).

Ebenso war hinsichtlich des Alters und des oben erwähnten Testes kein Zusammenhang herstellbar (siehe 4.6.2.1 und 4.6.2.2).

Weitere Einflußgrößen beschränkten sich bei den Patienten mit Infektiöser Mononukleose vor allem auf die Einnahme von Medikamenten. Hier standen Antibiotika im Vordergrund (siehe 4.6.3.1). Es war auffällig, daß alle Patienten, die nicht antibiotisch oder mit Cortison behandelt wurden, keine Titerveränderung im Waaler-Rose-Test mit Human IgG zeigten, während bei den übrigen geringe Schwankungen auftraten. Diese Beobachtungen können aber bei der geringen Zahl der Patienten nicht verwertet werden.

Ein Einfluß einer Begleithepatitis bei Infektiöser Mononukleose auf das Titerverhalten im Waaler-Rose-Test mit Human-Immunglobulin G bestand nicht (siehe 4.6.5.1). Ebenso hatte die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus keine Bedeutung, was auch für die Patienten mit Rheumatoider Arthritis zutraf (siehe 4.6.4). Bei dieser Gruppe gab es eine Vielzahl von Medikamenten, die zum größten Teil langfristig eingenommen wurden. Jedoch ließ sich kein Zusammenhang zwischen Medikamenteneinnahme und Titerverhalten im Waaler-Rose-Test mit Human-Immunglobulin G herstellen (siehe 4.6.3.2).

Schon bei Darstellung der Krankheitsbilder von Infektiöser Mononukleose und Rheumatoider Arthritis wurde klar, daß es sich um grundverschiedene Erkrankungen handelt.

Bei der Rheumatoiden Arthritis handelt es sich um eine chronisch entzündliche Erkrankung mit bevorzugtem Befall der kleinen Gelenke. Die primäre Ursache dieser Krankheit ist nicht bekannt. Sie wird heute den Autoimmunerkrankungen zugeordnet. Über die Pathogenese gibt es viele Theorien. Eine geht davon aus, daß durch

eine Virusinfektion Autoantigene gebildet werden, welche den Krankheitsprozeß in Gang setzen. Die Virustheorie wird dadurch entkräftet, daß bisher weder ein spezielles Virus noch ein spezieller Antikörper gefunden wurde (Silvestri 1975, Ford 1963). Heute vermutet man die Störung bei Autoantigenen, die durch Entzündungen, metabolische Einflüsse und Traumen entstehen oder in einer Veränderung der immunologisch kompetenten Zellen, die dann körpereigene Strukturen als "fremd" ansehen (Schoen 1970, Hamerman 1966).

Plasmazellen, also B-Lymphozyten, sind die Produktionsstätten der Rheumafaktoren. Hauptsächlich gehören diese Autoantikörper der Klasse IgM an, jedoch gibt es auch Rheumafaktoren anderer Klassen, z.B. IgG und IgA. Mit dem Waaler-Rose-Test wird nur der IgM-Rheumafaktor erfaßt. Einen positiven Waaler-Rose-Test gibt es neben der Rheumatoiden Arthritis und Infektiösen Mononukleose häufig bei anderen Erkrankungen, z.B. "Kollagenkrankheiten" (Lupus erythematodes, Sklerodermie, Dermatomyositis, Panarteriitis nodosa), Sjögren-Syndrom, Reiter-Syndrom, Sarkoidose, Hepatitis und Lepra (Singer 1961, Dietz 1976). Auch bei gesunden Menschen findet sich bei 1 - 3 % ein Rheumafaktor. Dieser ist in höherem Alter häufiger nachweisbar als bei jüngeren Menschen, was als Symptom vorhandener oder abgelaufener Immunreaktionen mit IgG-Immunglobulinen, deren Zahl mit zunehmendem Alter ansteigt, zu werten ist (Vorlaender 1976).

Bei der Infektiösen Mononukleose handelt es sich um eine Infektionskrankheit, deren Erreger das Epstein-Barr-Virus ist. Dieses Virus ist lymphotroph,

besonders empfänglich sind B-Lymphozyten (Katsuki 1977). Diagnostisch wegweisend sind eine Lymphozytose mit atypischen T-Lymphozyten (Jondal 1976, Shohat 1976) und der Nachweis des heterophilen Paul-Bunnell-Antikörpers. Weshalb dieser Antikörper entsteht, ist bis heute ungeklärt.

Der IgM-Rheumafaktor bei Rheumatoider Arthritis ist ein Autoantikörper, der mit IgG-Molekülen verschiedener Herkunft reagieren kann. Diese Reaktion ist vor allem dann ausgeprägt, wenn die Immunglobuline der Klasse IgG gegenüber ihrer nativen Form verändert sind, z.B. durch Verbindung mit einem Antigen oder durch Hitzedenaturierung (Aho 1968, Lurhuma 1976). Die Bindungsstelle des Rheumafaktors liegt an dem F_C -Fragment der IgG-Gammaglobuline (Frazier 1975, Silvestri 1975). Durch die Hitzedenaturierung werden Disulfidbrücken zwischen den einzelnen Ketten des IgG-Gammaglobulins gesprengt, wodurch neue antigene Strukturen frei werden (Henney 1965).

Der Rheumafaktor ist bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis aus dem Serum zu absorbieren, und zwar kann die Agglutination im Waaler-Rose-Test verhindert bzw. verringert werden durch Hinzugabe von hitzeaggregiertem Immunglobulin G (Otaka 1976, Lurhuma 1976, Edelmann 1958, Aho 1964). Edelmann wies 1958 eine Hemmung der Reaktion im Waaler-Rose-Test durch hitzeaggregiertes Immunglobulin G nach, im Gegensatz zu gereinigtem Immunglobulin G. Bei einem Vergleich zwischen Immunglobulin vom Menschen und Kaninchen wurden für eine Hemmungsreaktion niedrigere Konzentrationen vom Kaninchen benötigt. Er erzielte eine völlige bzw. fast vollständige Reduktion des Waaler-Rose-Titers bei insgesamt 4 Patienten,

wobei jedoch erwähnt werden muß, daß mit hochgereinigtem 19-S-IgM-Rheumafaktor gearbeitet wurde. Aho wies 1964 nach, daß eine Hemmung des Waaler-Rose-Tests durch hitzeaggregiertes Human-Immunglobulin besser gelingt als durch natives. Otaka zeigte durch seine Versuche 1976, daß eine Hemmung bzw. Reduktion des Agglutinationstiters mit dem Rheumafaktor auch durch natives Gamma-globulin möglich ist, wobei dieser Effekt aber durch hitzeaggregiertes Immunglobulin wesentlich deutlicher nachzuweisen ist.

Auch in unserer Arbeit war eine deutliche Reaktion des Rheumafaktors im Waaler-Rose-Test bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis mit hitzeaggregiertem humanen Immunglobulin G nachweisbar, wenngleich auch eine vollständige Absorption aus dem Serum bei unseren verwandten Konzentrationen nicht gelang.

Ein positiver Waaler-Rose-Test findet sich auch häufig bei Patienten mit Infektiöser Mononukleose und anderen Erkrankungen. Jedoch liegen die Titer dabei deutlich niedriger als bei den Patienten mit Rheumatoider Arthritis (Svartz 1961, Singer 1961). Dieser Aspekt konnte durch unsere Arbeit bestätigt werden (siehe 4.4). Bei diesen Erkrankungen kommt es nach Ausheilung zu einem Verschwinden des Rheumafaktors aus dem Serum (Singer 1961), während der Titer bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis meist positiv bleibt (Samter 1971). Dies legt die Vermutung nahe, daß der positive Waaler-Rose-Test bei Infektiöser Mononukleose durch einen anderen Autoantikörper ausgelöst wird wie bei der Rheumatoiden Arthritis.

Der Rheumafaktor bei Patienten mit Infektiöser Mononukleose stellt einen Kälteautoantikörper dar, der gegen

ein inkomplettes anti-i-Kälte-Agglutinin (7 S) gerichtet ist. Dieses reagiert mit antigenen Strukturen auf Erythrozytenmembranen (Goldberg 1967, Capra 1969). Dieser inkomplette Kälteantikörper kommt bei Patienten mit Infektiöser Mononukleose in 90 % der Fälle vor. Bei Verbindung dieses Kälteantikörpers mit Erythrozyten werden antigene Strukturen freigesetzt, mit denen der Kälteautoantikörper reagieren kann. Dieser Kälteautoantikörper ist also gerichtet gegen Immunglobuline und reagiert damit in ähnlicher Weise wie der Rheumafaktor bei der Rheumatoiden Arthritis. So kann man den positiven Waaler-Rose-Test bei Patienten mit Infektiöser Mononukleose erklären.

Daß es sich aber bei den Rheumafaktoren der Rheumatoiden Arthritis und der Infektiösen Mononukleose um verschiedene Antikörper handelt, läßt sich daraus herleiten, daß eine Absorbtion des Rheumafaktors und damit eine Reduktion des Waaler-Rose-Titers durch hitzeaggregiertes Immunglobulin bei Infektiöser Mononukleose nicht möglich ist (Goldberg 1967). Dieses Ergebnis konnte auch in unserer Arbeit bestätigt werden. Der positive Waaler-Rose-Titer ist also bei der Infektiösen Mononukleose durch einen Autoantikörper bedingt, der dem Rheumafaktor bei Rheumatoider Arthritis ähnlich ist, diesem jedoch nicht gleicht.

6. Zusammenfassung

20 Patienten mit Rheumatoider Arthritis und 20 Patienten mit Infektiöser Mononukleose, alle mit positiver Waaler-Rose-Serologie, wurden auf ihr Titerverhalten im Waaler-Rose-Test und auf Titerveränderungen im Waaler-Rose-Test nach Hinzugabe von hitzeaggregiertem Human-Immunglobulin untersucht.

Bei einem Vergleich der Titerhöhen im Waaler-Rose-Test fiel auf, daß die Seren der Patienten mit Infektiöser Mononukleose in einem deutlich niedrigerem Bereich lagen. Dies war nach dem Kolmogorow-Smirnow-Test mit 95 % Wahrscheinlichkeit nicht zufällig.

Außerdem zeigte sich bei den Patienten mit Rheumatoider Arthritis eine deutliche Titerreduktion im Waaler-Rose-Test mit Human IgG gegenüber dem Waaler-Rose-Test, während bei den Patienten mit Infektiöser Mononukleose kaum eine Veränderung auftrat. Dieses Ergebnis ist nach dem Vierfeldertest mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % nicht zufällig.

Bei beiden Erkrankungen war ein Einfluß von Störgrößen nicht feststellbar.

Sowohl bei der Rheumatoiden Arthritis als auch bei der Infektiösen Mononukleose wird der positive Waaler-Rose-Test durch einen heterophilen Autoantikörper der Klasse IgM (19 S) verursacht. Beide Autoantikörper reagieren mit Immunglobulin der Klasse IgG, verhalten sich also ähnlich. Beide sind Ausdruck einer unspezifischen Immunantwort.

Mit hitzeaggregiertem Human-Immunglobulin G reagieren sie aber unterschiedlich, was eindeutig für eine verschiedene Struktur dieser beiden Autoantikörper spricht.

Der positive Waaler-Rose-Test bei Infektiöser Mononukleose ist also nicht durch denselben Autoantikörper bedingt wie bei der Rheumatoiden Arthritis.

A n h a n g

Titerveränderung	Mononukleose		Rheuma		relative Häufigkeit	Summe der rel. Häufigkeit bei Mononukleose	Summe der rel. Häufigkeit bei Rheuma	Differenz der relativen Häufigkeiten
	absolute	relative Häufigkeit	absolute	relative Häufigkeit				
1 : 60	1	0,05	0	0	0	0	0	0
1 : 80	3	0,15	0	0	0,05	0	0,05	0,05
1 : 120	2	0,10	0	0	0,20	0	0,20	0,20
1 : 160	3	0,15	0	0	0,30	0	0,30	0,30
1 : 240	3	0,15	1	0,05	0,45	0	0,45	0,45
1 : 320	4	0,20	1	0,05	0,60	0,05	0,55	0,55
1 : 640	0	0	1	0,05	0,80	0,10	0,70	0,70
1 : 960	2	0,10	0	0	0,80	0,15	0,65	0,65
1 : 1280	1	0,05	5	0,25	0,90	0,15	0,75	0,75
1 : 1920	1	0,05	3	0,15	0,95	0,40	0,55	0,55
1 : 2560	0	0	5	0,25	1,00	0,55	0,45	0,45
1 : 3840	0	0	2	0,10	1,00	0,80	0,20	0,20
1 : 5120	0	0	2	0,10	1,00	0,90	0,10	0,10
	20	1,00	20	1,00				

Tabelle 3 Kolmogorow-Smirnow-Test

Tabelle 7

RA

Nr.d.Patienten	Titerveränderung (nach Zugabe von Human IgG)
5	- 2
6	- 1
13	- 1
14	- 2
15	- 2
16	- 2
19	- 1
1	- 3
2	- 2
3	- 2
4	- 1
7	- 3
8	- 2
9	- 2
10	- 2
11	- 2
12	- 3
17	- 3
18	- 2
20	- 2

Mit Cortison behandelt: Nr. 4, 6, 9, 11, 19, 16

Tabelle 8

Nr.d.Patienten	Krankenhaus	Titerveränderung (nach Zugabe von Human IgG)
1	3 Wo.	+ 0
2	3 Wo.	+ 1
3	3 Wo.	- 1
6	3 Wo.	+ 0
10	3 Wo.	+ 1
11	3 Wo.	+ 0
13	3 Wo.	+ 0
14	3 Wo.	+ 1
17	3 Wo.	+ 1
5	5 Wo.	+ 0
12	5 Wo.	+ 0
15	7 Wo.	+ 1
20	7 Wo.	+ 0

Tabelle 9

Nr.d.Patienten	Dauer	Titerveränderung (nach Zugabe von Human IgG)
1	2 Jahre	- 3
3	6 Jahre	- 2
5	2 Jahre	- 2
9	2 Jahre	- 2
10	1 Jahr	- 2
17	2 Jahre	- 3
18	5 Jahre	- 2
2	14 Jahre	- 2
4	10 Jahre	- 1
8	20 Jahre	- 2
11	22 Jahre	- 2
16	15 Jahre	- 2

Tabelle 10

Nr.d.Patienten	Titerveränderung (nach Zugabe von Human IgG)
2	$\pm$ 0
3	+ 1
4	- 1
5	+ 1
11	$\pm$ 0
12	$\pm$ 0
13	$\pm$ 0
14	+ 1
15	+ 1
16	- 1

8. Literatur

1. Abrahamsen, T.G., Johnson, P.M., Natvig, J.B.
Membrane characteristics of adherent cells dissociated from rheumatoid synovial tissue.
Clin. exp. Immunology 28, 474 (1977).
2. Aho, K., Harboe, M., Leikola, J.
Studies of the Antibody Nature of the Rheumatoid Factor.
Immunology 7, 403 (1964)
3. Altemeier, W.A., Bellanti, J.A., Buescher, E.L.
The IgM Response of Children to Salmonella Typhosa Vaccine. Measurements of Anti-Typhoid Concentrations and Their Proportions of Total Serum IgM Globulins.
The Journal of Immunology Vol. 103, No.5, 917 (1969)
4. Beers, Jr.R.F., M.D., Ph.D., Basset, E., Ph.D.
The Role of Immunological Factors in Infections, Allergic and Autoimmune Processes.
Miles international Symposium Series Number 8
Raven-Press, New York 1976, S. 289
5. Bond, V.P., Fliedner, T.M., Cronkitte, E.P., Rubini, J.R., Brecher, G. and Schork, P.K.
Proliferative Potentials of Bone Marrow and Blood Cells Studied in vitro Uptake of H^3 -Thymidine.
Acta haemat. Vol. 21, No. 1 (1959)
6. Bünig, H., Trenkler, G.
Nicht parametrische statistische Methoden
Walter de Gruyter Verlag, Berlin, New York 1978,
S. 133 und folgende, Tabelle J, siehe Seite 375

7. Capra, J.D., Dowling, P., Cook, S. and Kunkel, H.G.
An Incomplete Cold-Reactive γ -G-Antibody with i
Specificity in Infectious Mononucleosis.
Vox. Sang. 16, 10 (1969)
8. Carson, D.A., Lawrance, S., Catalano, M.A.,
Vaughan, J.H. and Abraham, G.
Radioimmunoassay of IgG and IgM-Rheumatoid Factors
reacting with Human IgG.
The Journal of Immunology 119, 295 (1977)
9. Carter, R.L.
Antibody Formation in Infectious Mononucleosis.
II. Other 19 S Antibodies and False-Positive
Serology
Brit.J. Haemat. 12, 268 (1966)
10. Debre, R., M.D. and Celers, J., M.D.
Clinical Virology
W.B. Saunders Company
Philadelphia, London, Toronto 1970, S. 684
11. Dietz, Jr. W.H., Porcell, O., Moon, T.E., Peters, C.J.
and Purcell, R.H.
IgM levels and IgM mediated immune responses in
patients with acute hepatitis A, acute hepatitis B
and chronic HB antigenaemia.
Clin. exp. Immunol. 23, 69 (1976)
12. Dissanayke, S., Hay, F.C., Roitt, I.M.
The binding constants of IgM rheumatoid factors
and their univalent fragments for native and
aggregated human IgG.
Immunology 32, 309 (1977)

13. Dumonde, D.C., Steward, M.W.
Laboratory Tests in the Rheumatic Diseases.
MTP Press Limited 1979, 101 - 107
14. Edelmann, G.M., M.D., Kunkel, H.G., M.D. and
Franklin, E.C., M.D.
Interaction of the Rheumatoid Factor with Antigen-
Antibody Complexes and aggregated Gamma Globulin.
J.Exp. Med. 108, 105 (1958)
15. Epstein, B., Becher, G.
DNA and RNA Synthesis of Circulating Atypical
Lymphocytes in Infectious Mononucleosis.
Blood, Vol. 25, No. 2 (1965), 197
16. Epstein, W., M.D. and Ragan, C., M.D.
Editorial
Serologic Reactions in Rheumatoid Arthritis
Am. J. Med. 20, 487 (1956)
17. Fassbender, H.G.
Pathologie rheumatischer Erkrankungen
Springer Verlag, Berlin, New York 1975, S. 83
18. Fink, P.C., Schedel, I., Peter, H.H., Deichler, H.
Inhibition of Spontaneous and Antibody-Dependent
Cellular Cytotoxicity by Sera and isolated Anti-
globulin Preparations from Rheumatoid Arthritis
Patients.
Scand. J. Immunol., Vol. 6, 173 (1977)
19. Fletcher, M.A., Woolfolk, B.
Immunochemical Studies of Infectious Mononucleosis.
Journal Of Immunology, Vol. 107, No. 3, 842 (1971)

20. Fletcher, M.A., Lo, T.M., Graves, W.R.
Immunochemical Studies of Infectious Mononucleosis
Vox Sang. 33, 150 (1977)
21. Ford., D.K.
Rheumatoid Arthritis - An Infection?
Arthritis and Rheumatism, Vol. 6, No. 2, 159 (1963)
22. Frazier, C.A., M.D.
Annual Review of Allergy 1974
Hans Huber Publishers, Bern, Stuttgart, Vienna
1975, S. 146
23. Gardner, P.S., M.D., McQuillin, J., B.Sc.
Rapid Virus Diagnosis
Butterworths (1974), S. 237
24. Goetz, O. und Peller, P.
Untersuchungen zur Wertigkeit serologischer
Befunde bei der Mononucleosis infectiosa.
Dtsch. med. Wschr. 99, 1645 (1974)
25. Goldberg, L.S., v. Barnett, E.
Mixed γ G- γ M-Cold Agglutinin
The Journal of Immunology 99, 803 (1967)
26. Habild, M.
Vergleichende Untersuchungen von Paul-Bunnell- und
Waalser-Rose-Test bei Patienten mit Infektiöser
Mononukleose einerseits und Rheumatoider Arthritis
andererseits.
Diss. FU-Berlin 1979
27. Hamerman, D.
New Thoughts on the Pathogenesis of Rheumatoid
Arthritis
The American Journal of Medicine, Vol. 40, No. 1 (1966)

28. Henney, C.S., Stanworth, D.R.
The Reactivity of Rheumatoid Factor with Human
Gamma G-Globulin
Immunology 9, 139 (1965)
29. Huber, H., Pastner, D., Gabl, F.
Laboratoriumsdiagnose hämatologischer und
immunologischer Erkrankungen.
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York
1972, S. 34
30. Jondal, M.
Antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC)
against Epstein-Barr Virus determined antigens.
Clin. exp. Immunol. 29, 1 (1977)
31. Kano, K., Fjelda, A., Milgrom, F.
Paul-Bunnell Antigen in Lymphoma and Leukemia
Spleens.
The Journal of Immunology, Vol. 119, No. 3, 945
(1977)
32. Katsuki, T., Hinuma, Y., Yamamoto, N., Abo, T.
and Kumagai, K.
Identification of the Target Cells in Human B-
Lymphocytes for Transformation by Epstein-Barr-
Virus.
Virology 83, 287 (1977)
33. Knez, V., Steward, J.A., Ziegler, D.W.
Cytomegalievirus spezific IgM and IgG response
in Humans studied by Radioimmunoassay.
The Journal of Immunology, Vol. 117, No. 5,
2006 (1976)

34. Knez, V. and Reimer, C.B.
An indirect Solid-Phase Microradioimmunoassay
for Human IgM-Anti IgG (Rheumatoid factor).
Journal of Immunology Methods 18, 105 (1977)
35. Langenhuisen, M.M.A.C.
Infectious Mononucleosis in a Patient with
Hodgkin's Disease
Acta haemat. 55, 60 (1976)
36. Lawrence, J.S.
Prevalence of Rheumatoid Arthritis
Ann. rheum. Dis. 20, 11 (1961)
37. Lee, Y.S., Yajima, Y., Nonoyama, M.
Mechanism of Infection by Epstein-Barr-Virus
Virology 81, 17 (1977)
38. Leikola, J., Aho, K.
Experimentally induced Mononucleosis-like
heterophile Antibodies in Man.
Clin. exp. Immunol. 5, 67 (1969)
39. Lurhuma, A.Z., Cambiaso, C.L., Masson, P.L. and
Heremans, J.F.
Detection of circulating antigen-antibody
complexes by their inhibitory effect on the
agglutination of IgG - coated particles by
rheumatoid factor or Clq.
Clin. exp. Immunol. 25, 212 (1976)
40. McKenzie, H., Parrat, D., White, R.G.
IgM and IgG antibody levels to Ampicillin in
Patients with Infectious Mononucleosis.
Clin. exp. Immunol. 26, 214 (1976)

41. Mori, T., Kano, K., Milgrom, F.
Formation of Paul-Bunnell Antibodies by Cultures
of Lymphocytes from Infectious Mononucleosis.
Cellular Immunology 34, 289 (1977)
42. Nasemann, T.
Viruskrankheiten der Haut, der Schleimhäute und
des Genitales.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, S. 239
43. Otaka, Y., M.D.
Immunopathology of Rheumatic fever and Rheumatoid
Arthritis.
Gustav-Fischer-Verlag, Stuttgart 1976, S. 160
44. Pearson, C.H.
Rheumatic manifestations of polymyositis and
dermatomyositis.
Arthritis Rheum. 2, 127 (1959)
45. Peters, C.J., Johnson, K.M.
Serum Immunglobulin Levels in Australia Antigen
positive and Australia Antigen negative Hepatitis
Clin. exp. Immunol. 11, 381 (1972)
46. Ropes, M.W., Bennett, G.A., Cobb, G.A., Jacox, R.F.
and Jessar, R.A.
Revision of diagnostic criteria for rheumatoid
arthritis.
Bull. rheum. Dis. 9, 175 (1958)
47. Rugg-Gunn, M.A.
Infectious Mononucleosis. A review of the condition
as seen in the Royal Navy.
Proc. Roy. Soc. Med. 47, 759 (1954)

48. Samter, M., M.D.
Immunological Diseases
Second Edition, Second Printing
Volume I + II
Little, Brown and Company, Boston 1971
49. Sato, M., Kasukawa, R., Murai, T. and
Yoshida, T.
A Solid-Phase Radioimmunoassay for IgG and IgM
Antigammaglobulin Factor in Rheumatoid Arthritis
Sera.
Int. Archs. Allergy appl. Immun. 55, 70 (1977)
50. Schmidt, K.
Die Serologie in der Rheumadiagnostik
Therapiewoche 21, 2943 (1971)
51. Schoen, R., Böni, A., Miehle, K.
Klinik der rheumatischen Erkrankungen
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1970
S. 83
52. Sharpin, R.K.C., Wilson, J.D.
Studies of the Nature of EA binding by
lymphocytes from Rheumatoid Arthritis Patients.
Clin. exp. Immunol. 29, 213 (1977)
53. Shohat, B., Joshua, H., Grinblat, J.
Impaired Cellular Immunocompetence in Infectious
Mononucleosis as Assessed by a Local Graft-versus-
Host Reaction in Rats and Restoration of the
Immunocompetence by Trypsin.
Cellular Immunology 25, 116 (1976)

54. Silvestri, L.G.
The Immunological Basis of Connective Tissue Disorders.
North-Holland Publishing Company - Amsterdam, Oxford 1975
55. Singer, J.M., M.D.
The Latex Fixation Test in Rheumatic Disease.
American Journal of Medicine, Vol. 31, 766 (1961)
56. Steffen, C.
Allgemeine und experimentelle Immunologie und Immunpathologie sowie ihre klinische Anwendung.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1968, S. 490
57. Sumaya, C.V.
Endogenous Reactivation of Epstein-Barr Virus Infections.
The Journal of Infectious Disease, Vol. 135, No. 3, 374 (1977)
58. Svartz, N.
The Rheumatoid Factor and its Significance.
J.A.M.A., July 8, 1961
59. Taylor-Upsahl, M.M., Abrahamsen, T.G., Natvig, J.B.
Rheumatoid factor plaque-forming cells in rheumatoid synovial tissue.
Clin. exp. Immunol. 28, 197 (1977)

60. Taylor-Upsahl, M.M., Johnson, P.M., Mellbye, O.J.
and Natvig, J.B.
A Study of complement fixation by rheumatoid
factor using a haemolytic assay system.
Clin. exp. Immunol. 28, 204 (1977)
61. Vorlaender, K.O.
Praxis der Immunologie
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1976, S. 311
62. Vos, G.H.
Anti-Fab Antibodies in Human Sera.
Vox Sang. 34, 51 (1978)
63. Wilkinson, M., and Bywaters, E.G.L.
Clinical features and course of ankylosing
spondylitis
Ann. Rheumat. Dis. 17, 209 (1958)
64. Ziegenfuss, Jr., J.F., M.S., M.D., Miller, J., M.T.,
Rossman, D., M.T.
Rheumatoid Factor and Australia Antigen.
The New England Journal of Medicine 284, 1104
(1971)
65. Ziff, M.
The agglutination reaction in rheumatoid arthritis.
J. Chron. Dis. 5, 644 (1957)
66. Ziff., M., M.D., Brown, P., M.D., Lospalluto, J.,
PH. D., Bandin, J., M.D., Currier McEwen, M.D.
Agglutination and Inhibition by Serum Globulin
in the Sensitized Sheep Cell Agglutination Reaction
in Rheumatoid Arthritis.
American Journal of Medicine 20, 500 (1965)

Ich danke Frau Professor Dr.med.M. Alexander für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung bei der Fertigstellung dieser Arbeit.

Frau Schlei danke ich für die Unterstützung bei der Durchführung der Tests.

Allen leitenden Ärzten der Berliner Medizinaluntersuchungsämter und Krankenhäuser danke ich für die Bereitstellung der Seren und die Erlaubnis für die Einsicht in die Krankenakten.

Lebenslauf

Ich wurde am 20.12.1956 in Gehlenberg (Landkreis Cloppenburg) geboren.

Von 1962 bis 1966 besuchte ich die Volksschule in Gehlenberg und wechselte dann auf das Albertus-Magnus-Gymnasium in Friesoythe. Dort bestand ich 1975 das Abitur.

Mit dem Sommersemester 1976 begann ich das Studium der Humanmedizin an der Freien Universität Berlin.

Von Oktober 1981 bis September 1982 absolvierte ich das Praktische Jahr in Berlin, und zwar die Fachgebiete Chirurgie und Innere Medizin im Jüdischen Krankenhaus und das Wahlfach Dermatologie im Rudolf-Virchow-Krankenhaus. Die ärztliche Prüfung legte ich am 12.11.1982 ab. Die Approbation als Arzt wurde mir am 19.11.1982 erteilt.

DVG Dissertationsdruck-
und Verlags GmbH
Pestalozzistr. 106/Ecke Bleibtreustraße
Tel.: 030/312 88 85 313 40 45

